F 58

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 287

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SIMON ROSEN

Né le 8 Mai 1902, à Becesti (Roumanie)

Sur la Thérapeutique Salicylée intra-veineuse dans la Maladie de Bouillaud

---

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SIMON ROSEN

Né le 8 Mai 1902, à Becesti (Roumanie)

Sur la Thérapeutique Salicylée intra-veineuse dans la Maladie de Bouillaud

---

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS

1928

I. — PROFESSEURS

Le Doyen ..... M. ROGER

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CHABROL.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRÉ.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENOIS.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Obstétrique	LÉVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT (Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	DEMELIN.
Obstétrique	LEQUEUX.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERER.
Pathologie médicale	TANON.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL LAVASTINE
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique médicale	VILLARET.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE ISU

A MES FRÈRES JEAN ET CÉSAR

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. PICHON

Qui m'a inspiré cette thèse.

I. — Position du problème

Depuis la communication de Germain Sée en 1887 (1), le salicylate de soude est passé dans la thérapeutique courante du rhumatisme articulaire aigu, et il est aujourd'hui considéré comme le médicament spécifique de cette affection : « le salicylate de soude doit, en l'état actuel de nos connaissances, tant théoriques que cliniques, être considéré comme le médicament spécifique de la maladie de Bouillaud » (2).

La façon habituelle d'administrer le salicylate de soude est l'ingestion, et il est certain que dans la majorité des cas, ce procédé donne des résultats satisfaisants, à condition d'être soumis à certaines règles.

En particulier, tous les médecins sont d'accord actuellement pour administrer des doses massives de salicylate, atteignant d'emblée 6 à 8 et 10 grammes. En Roumanie, certains ont même atteint jusqu'à 40 grammes par jour (3). Or, ceci ne va souvent pas sans inconvénients, et les troubles gastriques sont fréquents qui sont dûs à ces doses élevées de salicylate de soude malgré l'adjonction de bicarbonate. Si ces troubles gastriques ne constituent la plupart du temps qu'un simple incident au cours du traitement, il n'est pas excep-

tionnel de voir survenir une véritable intolérance gastrique qui interdit absolument la continuation de cette méthode de traitement. On s'est donc ingénié à faire pénétrer le salicylate dans l'organisme par des voies diverses : la voie intra-veineuse a paru constituer en particulier un des meilleurs procédés.

C'est, qu'en outre le fait, que cette méthode supprime toute espèce d'accidents gastriques, cela a l'avantage de porter directement dans le sang le médicament spécifique. Cela présente *à priori* un gros intérêt, puisqu'on considère actuellement le rhumatisme articulaire aigu comme une véritable parasitose sanguine dont les localisations articulaires ne sont que parmi les plus fréquentes. La localisation cardiaque, en effet, constitue une éventualité d'une fréquence extrême, et confère par là même à la maladie de Bouillaud un caractère de réelle gravité quelle que soit sa modalité clinique. Là encore l'injection intra-veineuse semble permettre d'agir mieux et plus rapidement sur le cœur.

II. — Historique

Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intra-veineuses de salicylate de soude, remonte déjà à plusieurs années, puisqu'il a été utilisé par Mendel, en 1904 (4). Mais celui-ci n'employait que des doses faibles, de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 — qu'il ne répétait que peu de jours —. On n'obtenait ainsi que des résultats notoirement insuffisants.

En France, M. Oré (de Bordeaux), a introduit la méthode. Elle a été pratiquée aussi par MM. Deneffe et Van Wetter, et M. Adnot, en 1916, y a consacré sa thèse (5).

Mais plus tard, en 1921, M. Lutembacher rapporte à la Société de Biologie (6), quatre cas où les résultats sont beaucoup plus favorables. Les doses employées sont ici considérablement augmentées, sans cependant jamais atteindre les doses administrées par la bouche. Il nous a paru intéressant de citer en détail les observations rapportées par M. Lutembacher d'autant qu'elles nous permettront de déduire quelques données posologiques (voir plus loin).

En même temps, M. Carnot, d'une part, MM. Gilbert, Coury et Bénard (7) d'autre part, indiquent des résultats

favorables avec des doses analogues à celles qu'employait M. Lutembacher.

Depuis cette méthode de traitement s'est considérablement répandue, et les injections intra-veineuses de salicylate de soude sont couramment employées.

III. — Le Salicyle dans le sang

Comme nous venons de le dire, l'idée maîtresse qui incite à employer la voie intra-veineuse pour nombre de médicaments et pour le salicylate, en particulier, c'est qu'on porte ainsi la drogue dans le sang, milieu intérieur.

Mais sous quelle forme le salicylate arrive-t-il au sang ? La conception d'autrefois était que le médicament dans le sang se présentait sous forme d'acide salicylique. Ainsi pensait Germain Sée : le salicylate ingéré devenait acide salicylique dans le sang, puis reprenait la forme saline pour être éliminé. Selon Bing, c'eût été l'acide carbonique du sang qui aurait constamment régénéré l'acide salicylique dans le sang, à partir du salicylate de soude que la sonde sanguine tendait, inversement, à constituer.

Cette théorie de Bing impliquait que le sang veineux, non hématosé, contînt plus d'acide salicylique (c'est-à-dire selon lui, de salicyle actif) que le sang artériel. Cette considération qui a servi à Poulsson pour expliquer la relative rareté des endocardites droites, pourrait nous servir à vanter le milieu intraveineux comme le plus favorable à l'action du salicyle. Mais elle ne pourrait nous servir que si la théorie

de Bing était vraie ; or, malheureusement, elle est fausse. M. Hanzlik (8) par l'étude de l'acidité chimique réelle (c'est-à-dire de la concentration du sang en ions hydrogène), a montré qu'il ne pouvait jamais y avoir d'acide salicylique dans le sang *in vivo*.

Il faut néanmoins penser que la partie active du salicylate de soude est celle qui lui est commune avec les autres médicaments salicylés : salicylate de méthyle, salicylate d'amyle, salol, bétol, salophène, salipyrine, antalgol, salicylate de quinine, salicylate de lithine, aspirine, diplosal, puisque tous ces corps ont, quoique, à des degrés divers, des propriétés antirhumatismales ou au moins anti-douloureuses. C'est donc au salicyle qu'appartient l'efficacité médicamenteuse.

Ce salicyle, il faut maintenant admettre qu'il est *absorbé* par les substances protéiques du sang. Je rappelle que tous les colloïdes, et les protéiques, en particulier, sont constitués par un milieu de dispersion dans lequel sont plongées des particules d'autre nature, petites et dispersées, appelées micelles. De même, dit M. Policard (9), que la surface d'un sable fin retient une partie de l'eau qui l'a mouillé et du sel y dissous, de même les micelles retiennent à leur surface nombre de molécules, nombre d'ions issus du milieu dispersant où elles baignent. La très grande étendue de la surface totale des micelles par rapport au volume du colloïde donne à ce phénomène dit d'adsorption, une importance remarquable dans les colloïdes vitaux.

Or, les corps adsorbés sont chimiquement et même physiquement masqués ; ils ne donnent plus leurs réactions chimiques caractéristiques, ils ne sont plus actifs au point de vue osmotique, ils n'ont donc plus de rôle dans la commande de la sécrétion rénale. C'est sur cette dernière propriété des corps adsorbés que M. Chabanier, Mlle Lebert et M. Lobo Onell (10) se sont appuyés pour démontrer que c'était bien à l'état de corps adsorbé que le salicyle se trouvait dans le sang. Ils ont, en effet, d'après le taux urinaire du salicylate de soude, calculé la salicylémie d'après la loi d'Ambard. D'autre part, ils ont mesuré directement la salicylémie réelle par la méthode d'Hérissey ; et ils ont trouvé un grand écart entre les deux chiffres.

Force leur a été d'admettre que cet écart était dû au salicyle adsorbé. Conclusion d'ailleurs en accord avec l'expérience de Feseret, Friedberger, qui remarquaient qu'on ne peut, par les moyens usuels extraire l'acide salicylique d'une préparation où on l'a mêlé avec du blanc d'œuf, du sérum ou du sang ; en accord aussi avec l'expérience de Chabanier lui-même (11), qui avait montré qu'un plasma salicylé au dix-millième mis en position dialytique contre une solution salée isotonique salicylée au même titre adsorbait une bonne partie du salicylate de cette solution.

Ce qui ne semble pas encore exactement précisé, c'est si l'adsorption micellaire porte sur le salicylate de soude lui-même, en molécules, ou seulement sur l'ion salicylé.

Disons encore que selon MM. Scott, Thoburn et Hanzlik (12), la concentration sanguine en salicylate au-dessus de laquelle apparaissent les premiers accidents toxiques (bourdonnements) est plus élevée chez les rhumatisants que chez les sujets sains : ce qui semblerait indiquer qu'avides de la bonne drogue, les micelles du sang des rhumatisants adsorbent plus de salicyle que celles du sang des sujets sains.

Cette adsorption se fait et dans le plasma et dans les globules.

IV. – La solution de Salicylate – L'Injection

A) Le salicylate de soude employé en injection intraveineuse doit être parfaitement pur, et on peut l'obtenir ainsi par recristallisation ; il doit être débarrassé, en particulier, de toute trace de fer.

La solution doit être limpide, incolore, neutre au tournesol. On doit la conserver dans des ampoules en verre neutre, non coloré, à l'abri de la lumière ; l'usage des ampoules en verre coloré doit être rejeté ici, *car la substance colorante du verre contient fréquemment des traces de fer qui altèrent la solution*, et la rendent impropre à l'injection.

Quand la solution remplit strictement ces conditions, l'injection ne détermine aucun choc, aucune réaction fébrile ; ces accidents semblent, en effet, bien dûs, ainsi que le rapporte Schlesser dans une des observations de sa thèse, à la présence d'impuretés.

B) Mais outre la pureté, une seconde condition est requise : la dilution à un taux convenable.

Pour être injectée dans la veine, la solution de salicylate de soude doit être diluée ; certains auteurs ont proposé cependant des solutions concentrées à 50 % (13) ; mais il semble

bien actuellement que cette concentration soit beaucoup trop forte.

En effet, les solutions concentrées de salicylate de soude altèrent considérablement l'endothélium des veines où elles sont introduites. Ne sait-on pas que Sicard et ses élèves emploient des solutions de salicylate de 25 à 40 %, dans le but d'obtenir l'oblitération des veines.

En outre, le salicylate de soude est très irritant pour tous les tissus, et introduit dans le tissu sous-cutané il y produit des escarres.

Pour toutes ces raisons, les solution fortement diluées semblent préférables.

Celle qu'avaient employée Gilbert, Bénard et Coury en 1919 était encore forte, à 25 %; limite du possible sans risquer l'oblitération immédiate.

Celle employée par Adnot était à 17,5 %. Il y ajoutait 2 gr. 50 de caféine pour 100 grammes de solution, pour prévenir les effets dépresseurs attribués au salicylate de soude. Mais ces effets dépresseurs sont problématiques, ou au moins ne surviennent, comme l'ont montré M. Friderichsen (14) et M. Pichon dans leurs expériences respectives, que pour des concentrations sanguines bien supérieures à celles qu'on obtient en thérapeutique.

Les partisans des solutions faibles ont pour eux que ces solutions ne risquent pas l'oblitération. MM. Weill-Hallé et Chabanier (15) ont employé une solution à 2 %, c'est-à-dire sensiblement isotonique; M. Lutembacher se sert d'une solu-

tion au trentième, c'est-à-dire à 3,33 %, et fait, en outre, passer dans la veine, à la fin de l'injection, 10 cm³ de sérum physiologique.

L'inconvénient de ces solutions diluées, c'est qu'il faut injecter de grosses quantités de liquide chaque fois pour atteindre des doses convenables de salicylate.

Plus récemment, Bénard, Seligmann et Chéramy (16) ont proposé une solution glucosée de salicylate, contenant le glucose et le salicylate à 10 %. On injecte ainsi un gramme de salicylate par 10 cm³ — on doit employer des solutions fraîchement préparées —. On n'observe ainsi aucun accident d'aucune sorte, et les auteurs ont pu ainsi faire vingt injections dans la même veine, sans provoquer d'oblitération.

Il est certain que c'est là un point important, car si l'oblitération des veines où l'on pratique habituellement les injections n'a pas en elle-même de conséquences fâcheuses, elle entraîne cependant une impossibilité de continuer le traitement, où au moins, les difficultés considérables, incompatibles avec un traitement qui doit être prolongé assez longtemps.

Ce sont des ampoules contenant une solution glucosée à 10 % dont on se sert dans le service de M. Darré, et dans celui de M. Clerc, qui a bien voulu nous communiquer plusieurs observations, et que nous prions de trouver ici l'assurance de nos remerciements et de nos sentiments respectueux.

C) L'injection doit être strictement intra-veineuse, elle doit être poussée lentement.

Elle ne détermine généralement ni choc, ni malaise, ni aucun des troubles que détermine l'ingestion, en particulier, les troubles gastriques. Elle occasionne simplement assez souvent une légère douleur sur le trajet veineux, douleur qui se dissipe rapidement.

V. — Posologie et Indications

Telle est la technique des injections intra-veineuses de salicylate de soude, technique qui rend cette méthode de traitement d'une réalisation relativement aisée.

A quelles doses doit-on employer le salicylate intra-veineux, et quelles sont les indications d'une pareille thérapeutique ? Les doses injectables de salicylate de soude ont été fort discutées. Nous avons vu que Mendel employait des quantités minimum, ne dépassant pas 0 gr. 40 par jour. En outre, il ne pratiquait ces injections que pendant quelques jours; le procédé ne donnait, à la vérité, des résultats insuffisants. Aussi, les auteurs qui ont repris la question se sont tout de suite adressés à des doses plus considérables. Lutembacher, Carnot, Gilbert, dès 1921, emploient 4 à 6 grammes par jour de salicylate intra-veineux.

On a, en effet, objecté à cette méthode de traitement la rapidité, avec laquelle s'élimine le salicylate, rapidité qui doit encore être accrue en injectant le médicament directement dans le sang.

En réalité, les travaux de Gilbert, Bénard et Coury, d'une part, de Schlesser (19), d'autre part, ont montré que

l'on pouvait parfaitement, par ce moyen, maintenir l'organisme sous l'action constante du médicament.

Avec la dose d'un gramme, l'élimination débute une demi heure après l'injection. Elle se prolonge pendant treize heures environ chez un sujet jeune à perméabilité rénale normale.

Avc la dose de deux grammes, elle se poursuit pendant dix-huit à vingt-quatre heures; avec trois grammes trente-six à quarante-huit heures.

Or, ces chiffres sont à peu près équivalents à ceux que l'on obtient lorsque le salicylate est administré par la bouche. Pour un gramme de salicylate ingéré, l'élimination se poursuit douze à vingt et une heures; pour des doses de cinq à six grammes, elle se prolonge trente-six à quarante-huit heures. Les auteurs qui ont fait chez l'animal une étude comparée de l'élimination à la suite de l'ingestion et de l'injection intraveineuse, concluent que le début de l'élimination est plus tardif après ingestion, mais que la durée totale de l'élimination reste la même dans les deux cas.

Ce qui importe d'ailleurs, nous semble-t-il, ce n'est pas l'élimination elle-même; c'est le laps de temps pendant lequel le salicylate restera dans l'organisme, où il pourra exercer son action médicamenteuse. A ce titre, le fait que l'élimination commencerait plus tard quand le salicylate a été pris *per os* pourrait passer pour un élément en faveur de l'ingestion, à condition toutefois qu'on admette qu'il n'y ait pas, après la prise par la bouche, un temps perdu équivalent à ce retard

avant l'arrivée du salicylate dans le sang. L'existence de ce temps perdu paraît probable, de sorte qu'on pourrait, ici comme pour beaucoup d'autres médicaments, proposer l'injection intra-veineuse au début d'un traitement *per os*, pour atteindre plus tôt le but, et commencer, en fait, le traitement de façon plus rapide. C'est ce que nous conseillerons plus loin sous le nom de « traitement mixte ».

D'ailleurs, quand, après avoir progressivement décru, l'élimination s'est abaissée au-dessous d'un certain chiffre, il faut admettre que la dose de salicylate qui subsiste dans l'organisme est inopérante. Il importe, par conséquent, de savoir pendant combien de temps se poursuit l'élimination de doses moyennes utiles, et quelles sont les quantités de médicaments qu'il faut introduire dans l'organisme, pour le maintenir le plus longtemps sous l'action de ces doses.

Les études expérimentales ont montré qu'on n'a pas d'intérêt à administrer de grosses doses d'un seul coup. En effet, l'élimination devient plus rapide à mesure qu'on augmente la dose, et mieux vaut, par exemple, deux doses de trois grammes espacées, qu'une dose unique de six grammes. La continuité de l'action thérapeutique résultant de la multiplicité et du renouvellement des injections pendant un temps suffisant, est un facteur thérapeutique aussi important que l'élévation des doses.

Et bien qu'on puisse atteindre des doses notables, jus-

qu'à huit et dix grammes, les doses moyennes paraissent suffisantes dans la plupart des cas.

Mais ce qui est important, c'est de continuer les injections de salicylate pendant un certain temps; il ne faut pas cesser la médication dès les premiers jours, sitôt que la température a baissé et que les phénomènes se sont améliorés.

D'une façon générale, il semble que des doses moyennes administrées en deux fois dans la journée, et continuées assez longtemps, constituent la formule qui assure le plus de chance de succès : conditions réalisées dans les observations de M. Lutembacher.

Mais il est bien certain que la manière d'administrer le salicylate intra-veineux, va varier avec les indications même de cette thérapeutique.

Une des indications les plus formelles des injections intra-veineuses de salicylate de soude est l'intolérance gastrique absolue pour ce médicament. Dans ce cas, il faut à tout prix introduire dans l'organiseme le médicament spécifique, et la voie intra-veineuse semble être alors la méthode de choix. On l'emploiera seule ou associée aux lavements, aux frictions de salicylate de méthyle ou aux injections sous-cutanées d'huile à l'acide salicylsalicylique. Mais de toutes façons, si on peut faire varier les doses avec la gravité de l'atteinte rhumatismale, il importe d'instituer un traitement persévérant, et qui ne devra pas s'arrêter aux premiers résultats satisfaisants.

En dehors de l'intolérance gastrique, quelles sont au juste les indications du salicylate intra-veineux ?

A vrai dire, bien que cela constitue une méthode facilement applicable dans la plupart des cas, la voie buccale est la plus généralement préférée. Il est certain que l'ingestion quand le médicament est bien toléré, présente de grands avantages : facilité d'administration en doses fractionnées et répétées, et surtout possibilité de conduire facilement un traitement de longue haleine. Cependant dans les cas particulièrement graves où l'infestation de l'organisme paraît atteindre un degré accentué, il est bon d'instituer un traitement par le salicylate de soude intra-veineux ; de même en présence de complications endocardiques ou cérébrales (M. Carnot signale un cas de rhumatisme cérébral, chez lequel le salicylate de soude intra-veineux a fait merveille).

Mais dans tous ces cas, il est bon d'associer la voie buccale à la voie intra-veineuse, pour maintenir l'organisme sous l'action constante de doses élevées de salicylate.

Nous donnons le nom de *traitement mixte* à ces associations de l'injection intra-veineuse et de l'ingestion. On peut les réaliser de diverses façons. Citons notamment deux méthodes :

A) *Méthode mixte continue.* — Dans cette première méthode, qui paraît être celle à qui M. Carnot donne la préférence, on administre concurremment, chaque jour, pendant

la période de traitement, du salicylate dans les veines et par la bouche. On peut, par exemple, administrer de trois à six grammes intra-veineux le matin, et six à huit grammes par la bouche, dans le reste de la journée. On diminue les doses progressivement, à mesure que l'état s'améliore, et on continue des cures de salicylate par la bouche.

B) *Méthode à début mixte.* — Dans cette seconde méthode qui est celle à laquelle nous faisions allusion plus haut, l'on ne se sert de la voie intra-veineuse qu'au début du traitement, pour atteindre plus tôt les milieux humoraux. Mais, comme l'on a donné au même moment la première dose de salicylate *per os*, et comme on continue à échelonner d'heure en heure les prises orales du médicament, on peut maintenir la teneur du milieu sanguin en salicylate par la simple ingestion et l'on ne renouvelle pas l'injection intra-veineuse. La voie intra-veineuse joue en somme ici le rôle que joue la voie intramusculaire au début d'un traitement par le sérum antidiphtérique. Cette méthode exige évidemment des doses plus élevées de salicylate *per os* que la méthode mixte continue ; mais elle évite les indurations veineuses qui, d'après certains auteurs, succèdent souvent aux injections répétées, même avec des solutions relativement faibles.

Ces diverses modalités thérapeutiques une fois connues comme possible, écoutons M. Carnot formuler les indications du salicylate de soude intra-veineux :

1° De petites doses (0 gr. 50 à 1 gramme) seront utilisées comme équivalents, à des doses environ cinq fois plus fortes, administrées par voie digestive, lorsqu'on désirera simplement économiser les doses absorbées, et obtenir cependant un effet thérapeutique analogue : par exemple, *en cas d'intolérance.*

2° Des doses moyennes (1 à 3 grammes) seront employées dans les cas sérieux, lorsqu'on cherche à juguler d'emblée l'infection rhumatismale avant l'attaque de l'endocarde.

3° Enfin, des doses fortes, supérieures à 3 grammes, utilisées par voie veineuse, parfois concurremment avec des injections musculaires, ou avec l'ingestion de doses complémentaires, seront employées dans les cas graves; dans les complications diverses, ou dans des cas récidivants.

En règle générale, « le traitement salicylé intra-veineux est un traitement d'assaut » qui laissera place ultérieurement à un traitement d'entretien par voie digestive, moins actif, mais plus facile à continuer longtemps.

Le traitement veineux salicylé a surtout l'avantage sur le traitement digestif, « soit de réduire la dose pour un même effet thérapeutique, soit de multiplier l'activité pour une même dose ».

A ces propositions de M. Carnot, il nous semble que le plus sage est de sousrire ? Néanmoins, nous ne préconiserons la méthode intra-veineuse pure où la méthode mixte

continue que dans les cas d'intolérance gastrique. Encore pourra-t-on quelquefois en doublant la dose de bicarbonate, ou en essayant de la voie rectale, parer à l'intolérance sans injections intra-veineuses.

Dans les cas où il s'agit simplement d'agir vite, vu la violence d'une poussée de l'infestation, mais sans que le malade soit gastriquement intolérant au salicylate, nous conseillerons plutôt, avec M. Pichon, de recourir à la méthode à début mixte.

Nous venons de voir que c'est dans les formes graves, dans les formes compliquées du rhumatisme articulaire aigu, que les injections intra-veineuses de salicylate trouvaient leurs indications. A ce titre, le rhumatisme cardiaque évolutif est-il justiciable d'un traitement salicylé intra-veineux.

M. Pichon a remarquablement mis en lumière dans sa thèse, cette notion que le rhumatisme cardiaque évolutif n'est qu'une modalité clinique de la maladie de Bouillaud, modalité clinique d'ailleurs d'une gravité considérable.

« La maladie de Bouillaud est une infestation générale « continue qui ne saurait être mieux comparée qu'au palu- « disme ou à la syphilis. La forme classique, cliniquement « discontinue, faite de crises aiguës, séparées par des inter- « valles de santé en apparence absolument parfaite, est loin « d'être la seule forme de la maladie. Les formes longue- « ment évolutives de la maladie de Bouillaud comportent sou- « vent des inflammations cardiaques spécifiques qui évoluent

« sans arrêt, sans cicatrisations, constituant de véritables car-
« dites rhumatismales ».

Il est donc logique, en présence de ces formes graves de maladie de Bouillaud, de penser à une médication salicylée, intensive, en particulier à la médication intra-veineuse. On peut espérer agir ainsi plus directement sur les lésions cardiaques, en même temps qu'on attaque plus vigoureusement l'infestation générale de tout l'organisme.

Mais ce procédé soulève des objections. C'est qu'aussi bien le salicylate a été considéré longtemps comme nocif pour le cœur, et surtout pour le cœur en dyspragie. Jaccoud recommandait de cesser le salicylate dès qu'au cours d'une crise de rhumatisme articulaire aigu, on voyait apparaître des modifications de l'auscultation cardiaque. Un certain nombre de médecins pensent encore comme cela ; d'autres qui ne semblent pas admettre l'influence nocive du médicament, sont très sceptiques sur son action favorable dans la cardite rhumatismale.

Il semble bien résulter des expériences de M. Pichon que le salicylate n'a pas d'action dépressive sur le myocarde, pas plus qu'il n'engendre de troubles du rythme.

Chez le chien, il faut injecter des doses considérables de salicylate pour altérer le rythme cardiaque. Même en tenant compte de la différence de susceptibilité possible entre les espèces humaine et canine, il semble bien qu'aux *doses thérapeutiques*, le salicylate de soude soit incapable d'exercer

une action nocive sur la pression, la fréquence du pouls, l'énergie des contractions et le rythme cardiaque, et nous pensons, avec M. Pichon, que les extra-systoles qu'on a pu constater au cours des traitements salicylés étaient ou dûs à la maladie de Bouillaud elle-même, ou dûes à une tare fonctionnelle antérieure du cœur.

Plus rien alors ne s'oppose non seulement à l'administration d'un traitement salicylé, mais encore à l'emploi de la méthode intra-veineuse.

Mais bien entendu, l'emploi de la méthode intra-veineuse se présentera ici sous les mêmes conditions que pour les accidents rhumatismaux proprement aigus : c'est dire que ce seront seulement *les poussées* qui en seront justiciables. Il sera souvent utile, au cours des dites poussées, de frapper vite et fort ; et la voie intraveineuse rendra des services indéniables. Mais entre les poussées et *a fortiori* dans la période de déclin où on les verra commencer à s'espacer, c'est à l'ingestion qu'il suffira de recourir pour ces cures mensuelles dont MM. Ribierre et Pichon (18) préconisent à juste titre la prolongation pendant de longs mois : en effet, des périodes d'injections intraveineuses de salicylate occupant dix jours de chaque mois pendant dix-huit mois à deux ans, outre qu'elles offriraient une grande difficulté de réalisation pratique, ne pourraient se développer sur le temps voulu, sans avoir amené cette induration veineuse que même avec des solutions faibles l'on n'évite qu'à condition de n'en pas fatiguer trop longtemps l'endophlèbe.

Observations

OBSERVATION I

(*Observation personnelle recueillie dans le service de M. Armand-Delille*).

Mlle Th. C..., âgée de 13 ans.

Entre à l'hôpital le 18 juin 1927.

A eu une première crise de rhumatisme articulaire aigu, il y a trois ans, à l'âge de 10 ans, avec douleur dans les deux épaules et au genou droit. Traitée à ce moment par le salicylate de soude par la bouche. Durée : un mois et demi, à la suite de cette crise s'était installée une lésion cardiaque. La crise actuelle a débuté, il y a quinze jours par une douleur dans le genou gauche pendant cinq ou six jours, puis à l'épaule droite bientôt polyartritie, aux épaules et aux genoux. Elle s'est plaint à ce moment de palpitations et douleurs précordiales.

Avant d'entrer dans le service, la malade a déjà pris par la bouche du salicylate.

A l'entrée : température à 37°6 ; quelques douleurs articulaires aux genoux, aux épaules, cœur bien frappé, régu-

lier; souffle systolique de la pointe, en jet de vapeur, se propageant vers l'aisselle.

Traitement : glace sur le cœur, 4 grammes de salicylate en potion.

L'auscultation cardiaque reste stationnaire; la température devenue aux environs de 37°. On cesse le salicylate le 3 juillet.

Le 13 juillet : élévation de température à 38°4; pas de nouvelles fluxions articulaires, mais bruits du cœur plus sourds, arythmiques; souffle systolique moins net.

Traitement : glace sur le cœur, 4 grammes de salicylate per os + 1 gramme en injection intraveineuse. La température baisse rapidement.

On pratique huit injections intraveineuses de salicylate de 1 gramme chacune.

Le 23 juillet : la température est revenue à 37°. Les bruits du cœur sont réguliers et bien frappés; le souffle systolique reparaît comme précédemment. On continue le salicylate per os jusqu'au 4 août.

Le 9 août : température à 37°8.

Pendant trois jours : 4 grammes de salicylate en potion.

Le 12 août : la température est redevenue normale.

Actuellement : bon état général, température normale, pouls à 90, aucune douleur articulaire, cœur bien frappé, régulier, la pointe bat dans le 5e espace; souffle systolique de la pointe, se propageant à l'aisselle.

OBSERVATION II

(*Service de M. le Docteur Clerc*)

Mlle L. F..., 29 ans.

Entre le 20 juin 1925 pour douleurs articulaires.

A déjà eu d'autres crises de rhumatisme articulaire aigu : une à l'âge de 11 ans, à la suite de laquelle s'est installée une lésion cardiaque, entraînant de la dyspnée d'effort.

La crise actuelle a débuté brusquement par la douleur au niveau des articulations des doigts, puis aux épaules.

A l'entrée : douleur au niveau des genoux, douleur peu intense, réveillée surtout par les mouvements.

Température : 38°5. Pouls : 80.

Cœur : petit souffle systolique de la pointe, pas d'autres modifications par ailleurs.

Poumon normal.

Le traitement salicylé est institué par la bouche : 6 grammes les quatre premiers jours.

Le 24 juin : la température est redevenue normale, les signes d'auscultation cardiaque n'ont pas changé. On remplace le salicylate par l'aspirine, à raison de deux grammes par jour pendant huit jours.

Le 2 juillet : reprise de la température à 38°. On donne 4 grammes de salicylate, puis 2 grammes.

Le 7 juillet : tout est rentré dans l'ordre.

Le 13 juillet : reprise de douleur au niveau de la hanche droite. Température à 38°2.

Cœur : les bruit sons assourdis; on entend toujours le souffle systolique de la pointe.

1 gr. 5 de salicylate intra-veineuse + 8 grammes per os.

La température baisse progressivement, la douleur disparaît.

Le 17 juillet : 1 gr. 5 intra-veineux.

Le 18 juillet : 3 grammes.

Tous les jours jusqu'au 24 juillet : 1 gr. 5 intra-veineux.

Le 25 et le 26 juillet : 4 grammes intra-veineux.

Le 27 juillet : 1 gr. 5 intra-veineux.

Le 28 juillet : 4 grammes intra-veineux.

Le 29 juillet : 1 gr. 5 intra-veineux.

La température est normale. Les bruits du cœur sont revenus ce qu'ils étaient à l'entrée. On supprime le salicylate intra-veineux et on donne de l'opium.

Le 9 août : température remonte. 4 grammes de salicylate per os. La température continue à 38°.

Le 18 août : 3 grammes intra-veineux. La température retombe à 37°. On cesse le salicylate.

Le 30 août : température à 39° ; tachyarythmie, dyspnée, cure de digitaline + aspirine.

Tout rentre dans l'ordre, la malade sort le 20 septembre.

OBSERVATION III

(*Service de M. le Docteur Clerc*)

M. R. B..., 24 ans.

Entré le 4 mars 1925 avec polyarthrite. Température à 39°. Plusieurs crises dans les antécédents.

A l'examen : cœur rapide, mais régulier, bruits sourds, pas de souffle net. Pouls à 120.

On donne 4 grammes de salicylate par la bouche.

Le 9 mars : température normale ; on continue 6 grammes en potion, puis 3 grammes jusqu'au 25 mars.

Le 25 mars : douleur dans une région scapulaire droite, dyspnée, température à 37°6.

Le 26 mars : râles à la partie moyenne du poumon droit, murmume vésiculaire très diminué ; quelques filets sanglants dans les crachats. Température à 37°6.

Le 27 mars : température à 38°. Filets sanglants dans l'expectoration. On fait 4 grammes de salicylate intra-veineux ; les trois jours suivants : 3 grammes par la bouche.

Le 31 mars : 4 grammes intra-veineux.

Le 3 avril : 4 grammes intra-veineux.

Le 8 avril : 6 grammes intra-veineux.

Dans l'intervalle : 3 grammes per os tous les jours.

Tout rentre dans l'ordre, le malade sort le 18 avril.

OBSERVATION IV(1)

(Service de M. le Docteur Clerc)

M. E. P..., 39 ans.

Entre le 10 décembre 1925.

Polyarthrite avec état général grave. Température à 39°6. Pouls à 104. Céphalée, sueurs, langue saburrale, bruits du cœur assourdis.

Le 10 et le 11 décembre : 8 grammes de salicylate per os.

Le 12 décembre : 8 grammes per os + 1 gramme intra-veineux.

Pendant quatre jours : 7 grammes per os + 3 grammes intra-veineux.

Température toujours élevée : 39°5.

Pendant cinq jours, jusqu'au 21 décembre : 3 grammes intra-veineux.

La température reste toujours au-dessus de 38°.

Cœur toujours sourd.

On remplace le salicylate par de la septicémine à raison de 5 cc. par jour pendant dix jours.

---

(1) Nous avons rapporté ici cette observation qui témoigne que la médication salicylée intra-veineuse est susceptible d'échecs. Mais il y a lieu de se demander si, dans le cas particulier, alors qu'on avait affaire à une forme grave du rhumatisme, des doses plus considérables n'auraient pas donné des résultats plus satisfaisants. Ce sont ces cas, il nous semble, où l'on doit atteindre d'emblée des doses importantes de salicylate intra-veineux.

La température revient peu à peu à 37°.

Le cœur redevient normal.

Avant de sortir, le malade fait une cure de salicylate par la bouche.

Etait le 23 janvier en bon état.

OBSERVATION V

(*M. Lutembacher, in Société de Biologie, mai 1921*)

Il s'agit d'une jeune fille de 11 ans, chez laquelle une première crise de rhumatisme a laissé une insuffisance mitrale.

Elle revient à l'hôpital avec une polyarthrite intéressant les grandes articulations.

La température à 38° à l'entrée, s'élève à 39°, malgré 4 grammes de salicylate de soude donnés en potion.

Dès le cinquième jour, l'ingestion de salicylate provoque des vomissements tels qu'on doit l'interrompre. La température s'élève à 40°2. Les bruits du cœur sont assourdis; on note un foyer de congestion pulmonaire, l'état général est mauvais; on pratique une première injection intra-veineuse de deux grammes de salicylate de soude, en même temps qu'on administre trois grammes en lavement. La température descend à 39°5.

Le lendemain : 3 grammes en injection + 3 grammes en lavement. Température à 39°.

Le 3e jour : 4 grammes en injection. Température à 38°.

Le 4e jour : 4 grammes en injection. Température à 37°.

Le 5e jour : 3 grammes en injection. Température à 37°.

Les manifestations articulaires se sont progressivement dissipées, les bruits du cœur sont bien frappés, le foyer pulmonaire a disparu, l'état général est meilleur.

Les injections sont continuées pendant les cinq jours suivants à la dose de 3 grammes progressivement diminuées.

OBSERVATION VI

(*M. Lutembacher, idem*)

Jeune garçon de 15 ans, entré dans le service avec une polyarthrite localisée aux genoux, aux chevilles, aux poignets. La température est à 38°5. Le premier bruit mitral est assourdi.

On pratique, le matin, une injection d'un gramme de salicylate, elle est très bien tolérée.

Le soir, une deuxième injection de 3 grammes.

Le traitement est poursuivi pendant douze jours, à raison de deux injections par jour, de trois grammes.

La dose est ensuite diminuée progressivement pendant les huit jours suivants.

Dès le deuxième jour, les douleurs articulaires se sont dissipées, le gonflement et la rougeur ont disparu.

Vers le quatrième jour, les bruits du cœur ont repris leur timbre normal.

OBSERVATION VII

(*M. Lutembacher, idem*)

Malade atteint antérieurement d'une forme grave, prolongée de rhumatisme, avec complications pleuro-pulmonaires et endo-péricardites.

Le sujet a été traité pendant de longs mois avec du salicylate de soude par la bouche, donné par périodes à la dose de six à 8 grammes.

Les accidents se sont lentement amendés, laissant des séquelles graves sous forme d'insuffisance aortique et mitrale, et de la symphyse du péricarde.

Récemment, des douleurs réapparaissent avec élévation thermique.

Le salicylate donné par la bouche provoque rapidement de l'intolérance gastrique. Les injections intra-veineuses sont au contraire, bien tolérées et amènent en quelques jours la disparition de l'arthrite.

OBSERVATION VIII

(*M. Lutembacher, idem*)

Malade déjà soigné, il y a deux ans, pour une crise de rhumatisme articulaire aigu, à la suite de laquelle s'est constituée une insuffisance mitrale.

A l'entrée : la température est à 39°.

L'arthrite se localise aux poignets et aux genoux.

Dès le premier jour, à la suite de deux injections de 3 grammes, la température revient à la normale.

Les manifestations articulaires se dissipent le deuxième jour.

Le traitement est poursuivi pendant six jours à raison de deux injections de trois grammes par vingt-quatre heures.

Ensuite, à raison d'une injection de trois grammes pendant les six jours suivants.

Conclusions

1° Les injections intra-veineuses de salicylate de soude constituent un traitement de choix, au cours du rhumatisme articulaire aigu, pour suppléer à la voie buccale en cas d'intolérance. La voie intra-veineuse constitue, en outre, une méthode intéressante, qu'il faut associer à la voie buccale, dans les cas graves, les formes compliquées du rhumatisme articulaire aigu.

2° Le salicylate employé doit être parfaitement pur. On emploiera des solutions glucosées au 1/10e. Ainsi, les injections intra-veineuses de salicylate de soude ne produisent aucune réaction fébrile, aucun choc, et n'altèrent pas la paroi veineuse.

3° On emploiera des doses moyennes, de trois à six grammes, qu'on injectera de préférence en deux fois. On doit continuer ce traitement le plus longtemps possible, en diminuant progressivement les doses, à mesure que les phénomènes s'amendent.

4° Le rhumatisme cardiaque, évolutif est justiciable, comme

toutes les formes graves de la maladie de Bouillaud d'un traitement salicylé intra-veineux. On pratiquera celui-ci, sans danger pour le cœur, chaque fois qu'on voudra obtenir un résultat rapide.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

ROGER. P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Bibliographie

1. Germain Sée. — « De l'acide salicylique et du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu ». (*Bull. médical de Paris*, 1887).
2. E. Pichon. — Le rhumatisme cardiaque évolutif et son traitement. *Thèse de Paris*, 1924.
3. Carnot et Blamoutier. — « Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu ». (*Paris Médical*, 1925).
4. Mendel. — *Thérapeut. Monatshefte*, avril 1904 (Berlin).
5. Adnot. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intraveineuses de salicylate de soude. *Thèse de Paris*, 1916.
6. Lutembacher. —
7. Gilbert, Bénard et Coury. — *Société de Biologie*, 23 juillet 1921.
8. Hanzlik. — La libération de l'acide salicylique à partir du salicylate, dans la circulation (*The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutiq.*, t. XVII, 1921).

9. POLICARD. — *Précis d'Histologie physiologique.*

10. CHABANIER, Mlle LEBERT et LOBO ONELL. — *Société de Biologie,* 10 mars 1923.

11. CHABANIER, Mlle LEBERT et LOBO ONELL. — *Société de Biologie,* 27 janvier 1923.

12. SCOTT, THOBURN et HANZLIK. — Le saliylate dans le sang et les liquides articulaires des individus recevant les doses thérapeutiques maxima. (*The journal of pharmacology and Experimental therapeutic,* t. IX, janvier 1917).

13. LESNÉ. — « Injections intra-veineuses de salicylate de soude, dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant ». *Société de Pédiatrie,* juin 1922.

14. FRIDERICHSEN. — La détermination quantitative de l'acide salicylique dans le sang, et son action sur le cœur. (*Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* t. LXXX, année 1917).

15. WEILL-HALLÉ et CHABANIER. — *Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux,* 7 juillet 1922.

16. BÉNARD, SELIGMANN et CHÉRAMY. — *Presse Médicale.* 1925.

17. BLANCHIER. — Action physiologique du salicylate de soude (*Thèse,* Paris, 1879).

18. RIBIERRE et PICHON. — « Le rhumatisme cardiaque évolutif ». *Paris Médical*, 5 juillet 1924.

19. SCHLESSER. — *Thèse*, Paris, 1922.

20. YMAZ. — *Semana Medic.*, Buenos-Ayres, 1925, XXXII, pt. 2, 1517-1522.

21. GRANDJEAN. — *Thèse*, Paris, 1922.

SAUMUR. — IMPRIMERIE M. CHEVALIER